

# COUMADIN\*30CPR 5MG

Principio Attivo

**WARFARIN SODICO**

Prezzo: 2,17 €

Classe: A

Prescr: rr - ripetibile 10v in 6mesi

Regime: concedib.esente

Tipo: farmaco etico

Conserv: non sup. a +30 gradi

ATC: B01AA03

Forma: compresse

Conten: blister

Ditta: BRISTOL-MYERS SQUIBB Srl

Immissione: 01.01.1980

## Categoria

Antitrombotici.

## Indicazioni

Profilassi e terapia dell'embolia polmonare, della trombosi venosa profonda, della tromboembolia arteriosa associata a fibrillazione atriale cronica, a protesi valvolari cardiache meccaniche o biologiche, a trombosi murale intracardiaca, a infarto miocardico acuto. Profilassi del reinfarto.

## Posologia

La dose deve essere individualizzata secondo la risposta del paziente al farmaco, come indicato dal monitoraggio giornaliero del tempo di protrombina (PT) ed espresso secondo il Rapporto Internazionale Normalizzato (INR). Una dose di carico elevata può aumentare il rischio di emorragia e di altre complicazioni, non offre una protezione più rapida contro la formazione dei trombi e non viene quindi raccomandata. Si raccomandano dosi iniziali basse nei pazienti anziani, debilitati o che possono avere un INR maggiore di quello previsto in risposta al farmaco. Si raccomanda di iniziare la terapia usando dosi da 2.5 a 5 mg al giorno con aggiustamenti del dosaggio basati sulle determinazioni dell'INR. La maggior parte dei pazienti viene mantenuta a dosaggi da 2,5 a 10 mg al giorno con risultati soddisfacenti. La dose individuale e gli intervalli di somministrazione devono essere determinati in base ai valori di INR del paziente. La durata della terapia è individuale; in genere, la terapia anticoagulante deve essere continuata finché è superato il rischio di trombosi ed embolia. Essendo a disposizione dati limitati, nei pazienti con valvole cardiache biologiche, si raccomanda la terapia con warfarin (INR 2-3) per 12 settimane a partire dall'inserimento della valvola. Una terapia a più lungo termine deve essere presa in considerazione per i pazienti con fattori di rischio aggiuntivi, quali fibrillazione atriale o pregressa tromboembolia. In caso di INR maggiore di 5 il paziente deve immediatamente sospendere l'assunzione. Non sono disponibili informazioni sufficienti provenienti da studi clinici controllati sull'uso nei bambini. Sono raccomandate dosi iniziali basse nei pazienti anziani e/o pazienti debilitati. Con eparina: dato che intercorre un intervallo di circa 12-18 ore fra la somministrazione della dose iniziale ed il prolungamento terapeutico del tempo di protrombina e un ritardo di 36-72 ore per il raggiungimento dell'effetto anticoagulante globale, in situazioni di emergenza (es. embolia polmonare), somministrare inizialmente eparina sodica insieme al farmaco.

## Effetti indesiderati

Emorragia fatale o non fatale in qualsiasi tessuto od organo. Questa è una conseguenza dell'effetto anticoagulante. I segni, i sintomi e la gravità variano in relazione alla posizione, al grado e all'estensione del sanguinamento. Le complicazioni emorragiche si possono presentare come paralisi; parestesia; mal di testa, dolore al petto, all'addome, alle articolazioni, dolore muscolare o di altro tipo; vertigini, fiato corto, difficoltà nel respirare o nell'ingoiare; gonfiore insolito; debolezza; ipotensione o shock non spiegabile. Perciò in ogni paziente, in trattamento con anticoagulanti, con un disturbo per cui non ci sia una diagnosi ovvia, bisogna considerare la possibilità di un'emorragia. Il sanguinamento durante terapia anticoagulante non sempre è correlato con i valori di PT/INR. Il sanguinamento che avviene quando il PT/INR è all'interno dell'intervallo terapeutico giustifica un'indagine diagnostica, poichè può mascherare una precedente lesione non sospettata, es. tumore, ulcera, ecc. - Necrosi cutanea o di altri tessuti. Effetti collaterali che si sono presentati raramente sono: ipersensibilità/reazioni allergiche, microembolizzazione coleslerinica sistemica, sindrome della dita porporine, epatite, danno epatico colestatico, ittero, innalzamento degli enzimi epatici, vasculite, edema, febbre, rash, dermatite, incluse eruzioni bollose, orticaria, dolore addominale inclusi crampi, flatulenza/meteorismo, faticabilità, letargia, malessere, astenia, nausea, vomito, diarrea, dolore, mal di testa, vertigini, alterazione del gusto, prurito, alopecia, intolleranza al freddo e parestesia con sensazione di freddo e brividi. Raramente, in seguito ad uso prolungato del medicinale, sono stati riportati casi di calcificazione tracheale e tracheobronchiale di cui non è noto il significato clinico. Il priapismo è stato associato all'uso di anticoagulanti, comunque non è stata stabilita una connessione causale

## Controindicazioni

Ipersensibilità al warfarin o ad ogni altro componente. È controindicato in qualunque condizione fisica, localizzata o generale, o in qualsiasi circostanza personale per cui il rischio di emorragia possa essere maggiore del beneficio clinico atteso, come nelle seguenti situazioni. Gravidanza o in pazienti che intendono iniziarne una, poichè il farmaco attraversa la barriera placentare e può causare emorragie fatali del feto in utero. Sono stati anche riportati casi di malformazioni congenite in bambini le cui madri erano state trattate. Tendenze emorragiche e discrasie ematiche. Intervento chirurgico recente o previsto al: sistema nervoso centrale, occhio, chirurgia traumatica associata a grandi ferite esposte. Tendenze emorragiche associate ad ulcerazioni attive o sanguinamento in atto da: tratto gastrointestinale, genito-urinario e respiratorio; emorragia cerebrovascolare; aneurisma cerebrale, aneurisma dissecante dell'aorta; pericardite, effusione pericardica; endocarditi batteriche. Minaccia d'aborto, eclampsia e preeclampsia. Strutture di laboratorio inadeguate. Pazienti anziani senza adeguato supporto, alcolismo, psicosi, o altre forme di mancanza di collaborazione da parte del paziente. Puntura lombare ed altre procedure diagnostiche o terapeutiche che possono causare sanguinamento. Erba di San Giovanni (*Hypericum Perforatum*): preparazioni a base di *Hypericum perforatum* non devono essere assunte in contemporanea con warfarin a causa del rischio di decremento dei livelli plasmatici e di diminuzione dell'efficacia terapeutica di warfarin. Miscellanea: anestesia lombare o regionale maggiore, ipertensione maligna, deficit di proteina C, poliartrite.

## Interazioni

È essenziale che vengano effettuati controlli periodici del PT/INR o di altri adeguati test di coagulazione. Numerosi fattori esogeni ed endogeni, da soli o in combinazione, inclusi viaggi, variazioni della di età,

fattori ambientali, stato fisico e assunzione di altri medicinali, possono influenzare la risposta del paziente agli anticoagulanti. Solitamente è buona norma controllare la risposta del paziente con ulteriori determinazioni del PT/INR nel periodo immediatamente successivo alla dimissione dall'ospedale e ogni qualvolta vengano assunti, sospesi o presi irregolarmente altri medicinali. I medicinali possono interagire con questo attraverso meccanismi farmacodinamici o farmacocinetici. I meccanismi farmacodinamici alla base dell'interazioni farmacologiche sono: sinergismo (disordini dell'emostasi, sintesi ridotta dei fattori della coagulazione); antagonismo competitivo (vitamina K); disfunzioni nel controllo fisiologico del metabolismo della vitamina K (resistenza ereditaria). I meccanismi farmacocinetici alla base dell'interazione farmacologiche sono prevalentemente dovuti a induzione enzimatica, inibizione enzimatica e legame ridotto alle proteine plasmatiche. È importante notare che alcuni farmaci possono interagire con il medicinale con più di un meccanismo. L'efficacia terapeutica di warfarin potrebbe essere ridotta dalla somministrazione contemporanea di preparazioni a base di erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*). Monitorare attentamente i valori di INR, in quanto questi potrebbero aumentare dopo l'interruzione dell'assunzione di *Hypericum perforatum*. Il dosaggio di warfarin potrebbe necessitare di un aggiustamento. Inoltre: dieta ad alto contenuto di vitamina K e determinazioni inaffidabili del PT/INR. Devono essere tenuti sotto controllo anche i pazienti che assumono medicinali per cui non è stata dimostrata alcuna interazione con i farmaci appartenenti alla famiglia delle cumarine; ogni volta si inizia o si sospende la terapia con questi medicinali, si devono controllare più frequentemente i valori di PT/INR. È stato riportato che l'assunzione contemporanea di warfarin e ticlopidina può essere associata a epatite colestatica. Questo prodotto interferisce anche con l'azione di altri medicinali, può infatti causare l'accumulo di ipoglicemizzanti orali (cloropropamide e tolbutamide) e di alcuni anticonvulsivanti (difenilidantoina e fenobarbitale), può inoltre interferire con il loro metabolismo ed escrezione. Usare con cautela in pazienti anziani o debilitati o in ogni condizione o situazione fisica che aumenti il rischio di emorragia. Le iniezioni intramuscolo di altri medicinali devono essere effettuate nella parte superiore del corpo in modo che ci sia facile accesso per la compressione manuale, per il controllo di un eventuale sanguinamento e per apporre bende compresse. Prestare attenzione quando viene somministrato contemporaneamente a farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), compresa aspirina, accertandosi che non siano necessari cambiamenti nel dosaggio dell'anticoagulante. I FANS, compresa aspirina, oltre ad avere una specifica interazione farmacologica con il medicinale che può modificare i valori di PT/INR, possono di per sé inibire l'aggregazione piastrinica e causare sanguinamento gastrointestinale ed ulcerazioni e/o perforazioni gastrointestinali. Se sono necessarie alte dosi per mantenere il PT/INR del paziente nel normale intervallo terapeutico, prendere in considerazione l'ipotesi di resistenza al warfarin acquisita o ereditaria. Non sono stati effettuati studi di mutagenesi e carcinogenesi, né sono stati valutati i suoi effetti sulla riproduzione. L'uso in pediatria è ben documentato per il trattamento e la prevenzione di eventi tromboembolici. È stato riportato che nei bambini può essere difficile raggiungere e mantenere un PT/INR nell'intervallo terapeutico. Si consigliano determinazioni del PT/INR più frequenti. Pazienti al di sopra dei 60 anni mostrano un PT/INR maggiore del previsto in risposta all'effetto anticoagulante di warfarin. È controindicato in pazienti anziani senza un adeguato supporto. Prestare attenzione nel somministrare warfarin a pazienti anziani in ogni situazione o condizione fisica che aumenti il rischio di emorragia. Nei pazienti anziani si raccomandano basse dosi iniziali.

## **Avvertenze**

I rischi più gravi associati alla terapia anticoagulante con warfarin sono emorragie nei tessuti o organi e, meno frequentemente (0.1%), necrosi e/o cancrena cutanea e di altri tessuti. Il rischio di emorragia è correlato all'intensità e alla durata della terapia anticoagulante. In alcuni casi è stato riportato che

emorragia e necrosi hanno provocato la morte o invalidità permanente. La necrosi sembra essere associata a trombosi locale e generalmente appare pochi giorni dopo l'inizio della terapia anticoagulante. In casi di grave necrosi è stata necessaria la rimozione chirurgica o l'amputazione dei tessuti coinvolti, dell'arto, della mammella o del pene. Deve essere effettuata una diagnosi attenta per determinare se la necrosi possa essere causata da una patologia preesistente, non diagnosticata. Se si sospetta che warfarin sia la causa della necrosi, la terapia deve essere interrotta e si può prendere in considerazione una terapia anticoagulante con eparina. Sebbene siano stati provati vari trattamenti per la necrosi, nessuno si è dimostrato uniformemente efficace. Questi ed altri rischi associati alla terapia anticoagulante devono essere valutati rispetto al rischio di trombosi o di embolizzazione in pazienti non trattati. Tenere sempre presente che il trattamento di ciascun paziente è una questione altamente individualizzata. Molti fattori, quali assunzione di altri farmaci e di Vitamina K attraverso la dieta, possono avere un effetto sul prodotto che è un farmaco con un indice terapeutico ristretto. Il dosaggio deve essere controllato attraverso determinazioni periodiche del tempo di protrombina (PT)/ Rapporto Internazionale Normalizzato (INR) o altri test di coagulazione idonei. La determinazione della coagulazione del sangue intero e del tempo di sanguinamento non sono misure efficaci per il controllo della terapia. L'eparina prolunga il tempo di protrombina. Prestare molta attenzione quando il medicina è somministrato a pazienti con fattori di predisposizione che possano aumentare il rischio di emorragia, necrosi e/o cancrena. La terapia anticoagulante può aumentare il rilascio di placche ateromatose emboliche e quindi innalzare il rischio di complicazioni dovute a microembolizzazione colesterinica, compresa la sindrome delle dita porporine. Quando si presentano questi fenomeni, si consiglia di interrompere la terapia. Gli ateroemboli sistemici e i microemboli colesterinici si possono manifestare con una serie di segni e sintomi fra cui: sindrome delle dita porporine, livido reticularis, rash cutaneo, cancrena, dolo re intenso e improvviso alle gambe, ai piedi o alle dita dei piedi; ulcere ai piedi; mialgia, cancrena del pene; dolore addominale, dolore alla schiena o al fianco; ematuria; insufficienza renale; ipertensione; ischemia cerebrale; infarto del midollo spinale; pancreatite; sintomi che simulano poliarterite o ogni altra conseguenza della compromissione vascolare dovuta ad occlusione embolica. Gli organi viscerali più comunemente coinvolti sono i reni, seguiti da pancreas, milza e fegato . Alcuni casi hanno portato fino a necrosi o morte. La sindrome delle dita porporine è una complicazione della terapia anticoagulante orale caratterizzata da un colore scuro, violaceo o chiazato delle dita dei piedi; generalmente si manifesta 3-10 settimane, o più, dopo l'inizio della terapia con warfarin o composti analoghi. Le caratteristiche primarie di questa sindrome sono: colore violaceo della superficie plantare e laterale delle dita dei piedi, tale colorazione si attenua con una moderata pressione, mentre si intensifica con il sollevamento del le gambe; dolore e sensibilità delle dita; intensificazione e diminuzione della colorazione nel tempo. Benchè venga riportato che la sindrome delle dita porporine sia reversibile, ci sono stati casi che hanno portato a cancrena o necrosi, per i quali può essere stato necessario intervenire con asportazione chirurgica delle parti lese o anche con amputazione. Usare con cautela nei pazienti con trombocitopenia eparino-indotta e trombosi venosa profonda, in cui si sono verificati casi di ischemia venosa agli arti, necrosi e cancrena, quando il trattamento con eparina è stato interrotto e la terapia con warfarin iniziata o continuata. In alcuni pazienti le conseguenze hanno portato ad amputazione delle parti lese e/o a morte (Warkentin et al, 1997). Un forte innalzamento (>50 secondi) del tempo di tromboplastina parziale attivata (APTT) con un PT/INR nell'intervallo desiderato è stato identificato come un indice di aumentato rischio di emorragia postoperatoria. La decisione di somministrare farmaci anticoagulanti nelle seguenti situazioni deve essere presa valutando il rapporto rischio/beneficio della terapia anticoagulante: moderata insufficienza epatica o renale; malattie infettive o disturbi nella flora intestinale; trauma che può portare ad emorragie interne; operazioni chirurgiche o traumi risultanti in ampie ferite esposte; cateteri fissi; ipertensione grave o moderata; deficit noto o sospetto di proteina C; miscellanea. Sono state riportate lievi e gravi reazioni allergiche, di ipersensibilità e

anafilattoidi. Pazienti con insufficienza cardiaca congestizia possono mostrare un PT/INR maggiore del previsto, quindi sono necessari più frequenti controlli di laboratorio e dosi di prodotto ridotte. L'uso concomitante di anticoagulanti e streptochinasi o urochinasi non è consigliato e può essere pericoloso. L'erba di San Giovanni (*hypericum perforatum*) può diminuire l'effetto del farmaco.

## **Gravidanza**

È controindicato in gravidanza. In donne esposte a warfarin durante il primo trimestre della gravidanza sono state riportate embriopatie caratterizzate da ipoplasia nasale con o senza epifisi appuntite (crondrodisplasia puntata). Sono state riportate anche anomalie del sistema nervoso centrale fra cui displasia della linea mediana dorsale, caratterizzata da agenesi del corpo calloso; malformazione di Dandy-Walker e atrofia cerebellare della linea mediana. È stata osservata displasia della linea mediana ventrale, caratterizzata da atrofia ottica e anormalità dell'occhio. L'esposizione al warfarin durante il secondo e il terzo trimestre è stata associata a ritardo mentale, cecità, e altre anomalie del sistema nervoso centrale. Anche se raramente, con esposizione in utero al warfarin sono state riportate anomalie delle vie urinarie come monorene, asplenia, anencefalia, spina bifida, paralisi dei nervi cranici, idrocefalo, difetti cardiaci e malattie cardiache congenite, polidattilia, deformità delle dita dei piedi, ernia diaframmatica, leucoma della cornea, palatoschisi, cheiloschisi, schizoencefalie, microencefalia. È noto che possono verificarsi aborto spontaneo e mortalità fetale, inoltre un più alto rischio di mortalità fetale è associato con l'uso di warfarin. Sono stati anche riportati neonati sottopeso e ritardi nella crescita. Le donne in età fertile, che sono candidate alla terapia anticoagulante, devono essere attentamente esaminate e deve essere effettuata una valutazione ragionevole delle indicazioni insieme alla paziente. Se una paziente inizia una gravidanza mentre sta prendendo questo farmaco, deve essere avvertita del potenziale rischio per il feto e, alla luce di questi rischi, può essere considerata la possibilità di un'interruzione di gravidanza. Il medicinale è presente nel latte materno in forma non attiva. I bambini allattati al seno da madri trattate non hanno avuto cambiamenti nei tempi di protrombina (PT). Gli effetti sui neonati prematuri non sono stati valutati.